

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film
Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene filgotinib maleato, equivalente a 100 mg di filgotinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 76 mg di lattosio (come monoidrato).

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene filgotinib maleato, equivalente a 200 mg di filgotinib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene 152 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 12 × 7 mm, di colore beige, a forma di capsula, con impresso “G” su un lato e “100” sull’altro lato.

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film da 17 × 8 mm, di colore beige, a forma di capsula, con impresso “G” su un lato e “200” sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Jyseleca è indicato per il trattamento dell’artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD). Jyseleca può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato (*methotrexate*, MTX).

Colite ulcerosa

Jyseleca è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno avuto una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un medicinale biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con filgotinib deve essere avviata da un medico con esperienza nel trattamento dell'artrite reumatoide o della colite ulcerosa.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata di filgotinib per i pazienti adulti è di 200 mg una volta al giorno.

Negli adulti che presentano un aumentato rischio di TEV, MACE e neoplasie maligne (vedere paragrafo 4.4), la dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno, che può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno in caso di insufficiente controllo di malattia. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.

Colite ulcerosa

Trattamento di induzione

La dose raccomandata per il trattamento di induzione è 200 mg una volta al giorno.

Per i pazienti con colite ulcerosa che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato nelle prime 10 settimane di trattamento, ulteriori 12 settimane di trattamento di induzione con filgotinib 200 mg una volta al giorno possono alleviare ulteriormente i sintomi (vedere paragrafo 5.1). I pazienti che non mostrano alcun beneficio dopo 22 settimane di trattamento devono interrompere filgotinib.

Trattamento di mantenimento

La dose raccomandata per il trattamento di mantenimento è 200 mg una volta al giorno.

Negli adulti che presentano un rischio aumentato di TEV, MACE e neoplasie maligne (vedere paragrafo 4.4), la dose raccomandata per il trattamento di mantenimento è 100 mg una volta al giorno. In caso di riacutizzazione della malattia, la dose può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.

Monitoraggio di laboratorio e avvio o interruzione del trattamento

Nella Tabella 1 sono fornite le indicazioni per il monitoraggio di laboratorio e l'avvio o l'interruzione del trattamento. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, il trattamento deve essere interrotto fino a quando l'infezione non è sotto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1: Indicazioni per il monitoraggio e parametri di laboratorio

Parametro di laboratorio	Azione	Indicazioni per il monitoraggio
Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	Se la ANC è $< 1 \times 10^9$ cellule/L, il trattamento non deve essere avviato o deve essere interrotto. Una volta che la ANC torna al di sopra di questo valore, il trattamento può essere ripreso	Prima dell'avvio del trattamento e successivamente, in base alla gestione di routine del paziente
Conta assoluta dei linfociti (ALC)	Se la ALC è $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L, il trattamento non deve essere avviato o deve essere interrotto. Una volta che la ALC torna al di sopra di questo valore, il trattamento può essere ripreso	
Emoglobina (Hb)	Se il livello di Hb è < 8 g/dL, il trattamento non deve essere avviato o deve essere interrotto. Il trattamento può essere ripreso quando l'Hb torna al di sopra di questo valore	
Parametri lipidici	I pazienti devono essere gestiti secondo le linee guida cliniche internazionali per l'iperlipidemia	Dodici (12) settimane dopo l'avvio del trattamento e successivamente, secondo le linee guida cliniche internazionali per l'iperlipidemia

Popolazioni speciali

Anziani

Artrite reumatoide

Nei pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è 100 mg una volta al giorno, che può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno in caso di insufficiente controllo di malattia (vedere paragrafo 4.4). Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace.

Colite ulcerosa

Nei pazienti con colite ulcerosa di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è 200 mg una volta al giorno per il trattamento di induzione e 100 mg una volta al giorno per il trattamento di mantenimento (vedere paragrafo 4.4). In caso di riacutizzazione della malattia, la dose può essere incrementata a 200 mg una volta al giorno. Per il trattamento a lungo termine deve essere utilizzata la dose minima efficace. Filgotinib non è raccomandato nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni poiché non sono disponibili dati in questa popolazione.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 60 mL/min). Per i pazienti con compromissione renale da moderata a severa (CrCl da 15 a < 60 mL/min) si raccomanda una dose di 100 mg di filgotinib una volta al giorno. Filgotinib non è stato studiato nei pazienti con nefropatia in stadio terminale (CrCl < 15 mL/min) e pertanto il suo utilizzo in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A o B). Filgotinib non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) e, pertanto, il suo utilizzo in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di filgotinib nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Jyseleca può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Non è stato studiato se le compresse possano essere divise, frantumate o masticate e si raccomanda di deglutire le compresse intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Tuberkulosi (TB) attiva o infezioni gravi attive (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- con un'anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come chi è attualmente fumatore o chi lo è stato per un lungo periodo di tempo);
- con fattori di rischio per neoplasia maligna (ad es. presenza o anamnesi di neoplasia maligna).

Medicinali immunosoppressori

L'utilizzo di filgotinib in associazione ad altri potenti immunosoppressori, come ciclosporina, tacrolimus, medicinali biologici o altri inibitori delle Janus chinasi (JAK), non è raccomandato in quanto non è possibile escludere il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo.

Infezioni

Nei pazienti trattati con filgotinib sono state segnalate infezioni, incluse infezioni gravi. L'infezione grave segnalata più frequentemente con filgotinib è stata la polmonite (vedere paragrafo 4.8). Tra le infezioni opportunistiche segnalate durante il trattamento con filgotinib figurano TB, candidiasi esofagea e criptococcosi.

Prima di iniziare il trattamento con filgotinib devono essere considerati i rischi e i benefici del trattamento per i pazienti:

- con infezione cronica o ricorrente
- che sono stati esposti alla TB
- con anamnesi di infezione grave od opportunistica
- che hanno vissuto o viaggiato in aree in cui la tubercolosi o le micosi sono endemiche, oppure
- con patologie di fondo che possono predisporli alle infezioni.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare lo sviluppo di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento con filgotinib. Se si sviluppa un'infezione durante il trattamento con filgotinib, il paziente deve essere attentamente monitorato e il trattamento con filgotinib deve essere momentaneamente interrotto se il paziente non risponde alla terapia antimicrobica standard. Sarà possibile riprendere il trattamento con filgotinib una volta che l'infezione è sotto controllo.

Poiché l'incidenza di infezioni è maggiore nelle popolazioni anziana e diabetica in generale, si deve prestare cautela durante il trattamento negli anziani e nei pazienti diabetici. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati (vedere paragrafo 4.2).

Tubercolosi

Prima dell'avvio del trattamento con filgotinib i pazienti devono essere sottoposti a uno screening per la TB. Filgotinib non deve essere somministrato ai pazienti con TB attiva (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con TB latente, prima della somministrazione di filgotinib deve essere somministrata la terapia antimicobatterica standard.

I pazienti devono essere monitorati per rilevare lo sviluppo di segni e sintomi della tubercolosi, inclusi i pazienti con esito negativo all'esame per l'infezione da tubercolosi latente prima dell'inizio della terapia.

Riattivazione virale

Negli studi clinici sono stati riferiti casi di riattivazione virale, inclusi casi di riattivazione dell'herpes virus (ad es. herpes zoster) (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, il rischio di herpes zoster è risultato più alto nelle pazienti donne, nei pazienti asiatici, nei pazienti di età ≥ 50 anni, nei pazienti con un'anamnesi di herpes zoster, nei pazienti con un'anamnesi di malattia polmonare cronica e nei pazienti trattati con filgotinib 200 mg una volta al giorno. Se un paziente sviluppa herpes zoster, il trattamento con filgotinib deve essere temporaneamente interrotto fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per le epatiti virali ed il monitoraggio delle riattivazioni devono essere eseguiti in accordo alle linee guida cliniche prima di iniziare il trattamento con filgotinib e durante il trattamento stesso. I pazienti positivi agli anticorpi dell'epatite C e all'RNA del virus dell'epatite C sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti risultati positivi all'antigene di superficie dell'epatite B o al DNA del virus dell'epatite B sono stati esclusi dagli studi clinici.

Neoplasie maligne

Sono stati segnalati casi di linfoma e di altre neoplasie maligne nei pazienti che ricevevano inibitori delle JAK chinasi, incluso filgotinib. In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi) su pazienti di età pari o superiore a 50 anni con artrite reumatoide e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato di neoplasie maligne, soprattutto cancro del polmone, linfoma e tumore della pelle non melanoma (NMSC - *Non-Melanoma Skin Cancer*) con tofacitinib, rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti che sono attualmente fumatori o che lo sono stati per un lungo periodo di tempo, o con altri fattori di rischio per neoplasia maligna (ad es. presenza o anamnesi di neoplasia maligna), filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Tumore della pelle non melanoma

Sono stati segnalati casi di NMSC nei pazienti trattati con filgotinib. Si raccomanda una valutazione periodica della cute in tutti i pazienti, soprattutto in quelli che presentano un rischio maggiore di tumore della pelle.

Anomalie ematologiche

Nel ≤ 1% dei pazienti arruolati negli studi clinici sull’artrite reumatoide e nel < 3% dei pazienti arruolati negli studi clinici sulla colite ulcerosa sono state segnalate ANC < 1×10^9 cellule/L (vedere paragrafo 4.8) e ALC < $0,5 \times 10^9$ cellule/L. Il trattamento non deve essere avviato o deve essere temporaneamente interrotto nei pazienti con ANC < 1×10^9 cellule/L, ALC < $0,5 \times 10^9$ cellule/L o emoglobina < 8 g/dL osservate durante la gestione routinaria del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Vaccinazioni

L’impiego di vaccini vivi durante il trattamento con filgotinib o immediatamente prima non è raccomandato. Si raccomanda di completare i cicli di vaccinazione, incluse le vaccinazioni profilattiche per l’herpes zoster, in conformità alle vigenti linee guida per le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con filgotinib.

Lipidi

Il trattamento con filgotinib è stato associato ad aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici, inclusi colesterolo totale e livelli della lipoproteina ad alta densità (HDL), mentre i livelli della lipoproteina a bassa densità (LDL) sono aumentati leggermente (vedere paragrafo 4.8). Il colesterolo LDL è tornato ai livelli pre-trattamento nella maggior parte dei pazienti che hanno iniziato una terapia con statine durante l’assunzione di filgotinib. L’effetto di questi aumenti dei parametri lipidici sulla morbidità cardiovascolare e sulla mortalità non è stato determinato (vedere paragrafo 4.2 per le linee guida sul monitoraggio).

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)

Sono stati osservati eventi di MACE nei pazienti trattati con filgotinib. In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi) su pazienti di età pari o superiore a 50 anni con artrite reumatoide e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato con tofacitinib un tasso più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardio (IM) non fatale e ictus non fatale, rispetto agli inibitori del TNF.

Pertanto, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti che sono attualmente fumatori o che lo sono stati per un lungo periodo di tempo, e nei pazienti con un’anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Tromboembolia venosa (TEV)

Sono stati segnalati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) nei pazienti trattati con inibitori delle JAK chinasi, incluso filgotinib.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi) su pazienti di età pari o superiore a 50 anni con artrite reumatoide e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato dose-dipendente di TEV, comprese trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o per neoplasia maligna (vedere anche paragrafo 4.4 “Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)” e “Neoplasie maligne”), filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Nei pazienti con fattori di rischio noti per TEV diversi da fattori di rischio cardiovascolare o per neoplasia maligna, filgotinib deve essere usato con cautela. I fattori di rischio per TEV diversi da fattori di rischio cardiovascolare o per neoplasie maligne includono anamnesi di TEV, pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, immobilizzazione, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, disturbo ereditario della coagulazione.

I pazienti devono essere rivalutati periodicamente durante il trattamento con filgotinib per valutare i cambiamenti del rischio per TEV.

Valutare tempestivamente i pazienti con segni e sintomi di TEV e interrompere il trattamento con filgotinib nei pazienti con sospetta TEV, indipendentemente dalla dose.

Uso nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni

Considerato il rischio aumentato di MACE, neoplasie maligne, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, come osservato in un ampio studio randomizzato condotto con tofacitinib (un altro inibitore delle JAK chinasi), filgotinib deve essere usato in questi pazienti solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati.

Contenuto di lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d’interazione

Effetti di altri medicinali su filgotinib

Filgotinib viene metabolizzato principalmente dalla carbossilesterasi 2 (CES2), che può essere inibita *in vitro* da farmaci come fenofibrato, carvedilolo, diltiazem o simvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione non è nota.

Effetti di filgotinib su altri medicinali

Filgotinib non è un inibitore o un induttore clinicamente rilevante della maggior parte degli enzimi o dei trasportatori comunemente coinvolti nelle interazioni, come gli enzimi del citocromo P450 (CYP) e le UDP-glucuronosiltransferasi (UGT).

Gli studi *in vitro* sul potenziale di induzione di CYP2B6 da parte di filgotinib non sono conclusivi. Non si può escludere un’induzione *in vivo*.

Gli studi *in vitro* sul potenziale di induzione o inibizione di CYP1A2 da parte di filgotinib non sono conclusivi. Non sono stati condotti studi clinici per analizzare le interazioni con i substrati di CYP1A2 e pertanto, il potenziale effetto *in vivo* della concomitante induzione e inibizione di CYP1A2 da parte di filgotinib non è noto. Si raccomanda di prestare cautela nel caso in cui filgotinib venga co-somministrato con substrati di CYP1A2 con un ristretto indice terapeutico.

In uno studio di farmacologia clinica non è stato osservato alcun effetto sulla farmacocinetica del contraccettivo combinato a base di etinilestradiolo e levonorgestrel quando co-somministrato con filgotinib; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e per almeno 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento con filgotinib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgotinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

In base agli studi sugli animali, filgotinib può avere effetti dannosi sul feto ed è quindi controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se filgotinib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. Pertanto, Jyseleca non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi sugli animali sono stati osservati fertilità ridotta, compromissione della spermatogenesi ed effetti istopatologici sugli organi riproduttivi maschili (vedere paragrafo 5.3). I dati di due studi clinici di fase 2 dedicati (MANTA e MANTA RAY, n = 240), che hanno valutato la sicurezza testicolare negli uomini con malattie infiammatorie articolari e malattie infiammatorie intestinali, non hanno evidenziato differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda la percentuale di pazienti che ha riportato una diminuzione del 50% o superiore nei parametri spermatici alla 13^a settimana (*endpoint* primario aggregato: filgotinib 6,7%, placebo 8,3%) e alla 26^a settimana, rispetto al basale. Inoltre, i dati non hanno mostrato cambiamenti rilevanti nei livelli degli ormoni sessuali o nella variazione nei parametri spermatici tra i gruppi di trattamento, rispetto al basale. In generale, questi dati clinici non hanno indicato effetti sulla funzione testicolare correlati a filgotinib.

Gli studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Filgotinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati episodi di capogiro e vertigine durante il trattamento con Jyseleca (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Artrite reumatoide

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state nausea (3,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (URTI, 3,3%), infezione delle vie urinarie (UTI, 1,7%), capogiro (1,2%) e linfopenia (1,0%).

Colite ulcerosa

In linea generale, il profilo di sicurezza complessivo osservato nei pazienti affetti da colite ulcerosa trattati con filgotinib è stato generalmente simile al profilo di sicurezza osservato nei pazienti con artrite reumatoide.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse seguenti si basano su studi clinici (Tabella 2). Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: comune ($\geq 1/100, < 1/10$) e non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$).

Tabella 2: Reazioni avverse

Frequenza ^a	Reazione avversa
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	
Comune	Infarto delle vie urinarie (UTI) Infarto delle vie respiratorie superiori (URTI)
Non comune	Herpes zoster Infarto polmonare Sepsis
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Comune	Linfopenia
Non comune	Neutropenia
<i>Patologie del metabolismo e della nutrizione</i>	
Non comune	Ipercolesterolemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Capogiro
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Non comune	Vertigine
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	Nausea
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	Fosforo ematico diminuito
Non comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata

a Frequenza basata sui dati aggregati relativi al periodo controllato con placebo precedente al *rescue period* (12^a settimana) degli studi FINCH 1 e 2 e DARWIN 1 e 2 per i pazienti con artrite reumatoide che hanno ricevuto filgotinib 200 mg. Le frequenze riferite nello studio SELECTION in pazienti affetti da colite ulcerosa che hanno ricevuto filgotinib 200 mg sono state generalmente simili a quelle riferite negli studi sull'artrite reumatoide.

Variazioni nei parametri di laboratorio

Creatininina

Durante il trattamento con filgotinib si è verificato un aumento nella creatinina sierica. Alla 24^a settimana, negli studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3), l'aumento medio (DS) dal basale della creatinina sierica era di 0,07 (0,12) e 0,04 (0,11) mg/dL rispettivamente per filgotinib 200 mg e 100 mg. I valori medi della creatina si sono mantenuti nell'intervallo di normalità.

Lipidi

Il trattamento con filgotinib era associato ad aumenti dose-dipendenti del colesterolo totale e dei livelli di HDL, mentre i livelli di LDL sono aumentati leggermente. I rapporti LDL/HDL sono rimasti generalmente

invariati. Sono stati osservati cambiamenti dei valori lipidici nelle prime 12 settimane di trattamento con filgotinib; successivamente tali valori sono rimasti stabili.

Fosfato sierico

Durante il trattamento con filgotinib si sono verificate riduzioni dei livelli di fosfato sierico generalmente di entità lieve, transitorie o intermittenti e dose-dipendenti, che si sono risolte senza interrompere il trattamento. Alla 24^a settimana, negli studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3), valori di fosfato sierico inferiori a 2,2 mg/dL (il limite inferiore della norma) sono stati segnalati nel 5,3% e nel 3,8% dei soggetti trattati, rispettivamente, con filgotinib 200 mg e 100 mg; non sono stati riportati valori inferiori a 1,0 mg/dL.

In studi di fase 3 controllati con placebo con DMARD come terapia di base (FINCH 1 e FINCH 2), livelli di fosfato sierico inferiori a 2,2 mg/dL sono stati riportati nel corso di 12 settimane, rispettivamente, nell'1,6%, nel 3,1% e nel 2,4% dei pazienti nei gruppi placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Artrite reumatoide

In studi controllati con placebo con DMARD come terapia di base (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 e DARWIN 2), la frequenza delle infezioni nel corso di 12 settimane nel gruppo trattato con filgotinib 200 mg è stata del 18,1%, rispetto al 13,3% del gruppo placebo. Nello studio MTX-controllato FINCH 3, la frequenza delle infezioni nel corso di 24 settimane nei gruppi filgotinib 200 mg in monoterapia e filgotinib 200 mg in associazione a MTX è stata, rispettivamente, del 25,2% e 23,1%, rispetto al 24,5% del gruppo trattato con MTX. Il tasso d'incidenza complessivo aggiustato per l'esposizione (*exposure-adjusted incidence rate - EAIR*) delle infezioni per il gruppo filgotinib 200 mg in tutti e sette gli studi clinici di fase 2 e 3 (2 267 pazienti) è stato di 26,5 per 100 anni-paziente di esposizione (PYE).

In studi controllati con placebo con DMARD come terapia di base, la frequenza delle infezioni gravi nel corso di 12 settimane nel gruppo filgotinib 200 mg è stata dell'1,0%, rispetto allo 0,6% del gruppo placebo. Nello studio MTX-controllato FINCH 3, la frequenza delle infezioni gravi nel corso di 24 settimane nei gruppi filgotinib 200 mg in monoterapia e filgotinib 200 mg più MTX è stata, rispettivamente, dell'1,4% e 1,0%, rispetto all'1,0% del gruppo trattato con MTX. L'EAIR complessivo delle infezioni gravi per il gruppo filgotinib 200 mg in tutti e sette gli studi clinici di fase 2 e 3 (2 267 pazienti) è stato di 1,7 per 100 anni-paziente. L'infezione grave più comune è stata la polmonite. L'EAIR delle infezioni gravi si è mantenuto stabile con l'esposizione a lungo termine.

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, è stata riscontrata un'incidenza maggiore di infezioni gravi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Negli studi controllati con placebo con DMARD come terapia di base, le frequenze delle ADR infettive nel corso di 12 settimane per filgotinib 200 mg, rispetto al placebo, sono state le seguenti: URTI (3,3% vs 1,8%), UTI (1,7% vs 0,9%), polmonite (0,6% vs 0,4%) ed herpes zoster (0,1% vs 0,3%). La maggior parte degli episodi di herpes zoster riguardava un singolo dermatoma e non erano gravi. L'EAIR complessivo dell'herpes zoster in tutti i sette studi clinici di fase 2 e 3 (2 267 e 1 647 pazienti totali per 200 mg e 100 mg, rispettivamente) è stato di 1,6 e 1,1 per 100 anni-paziente nel gruppo 200 mg e 100 mg, rispettivamente.

Colite ulcerosa

I tipi di infezioni serie negli studi clinici sulla colite ulcerosa sono stati generalmente simili a quelli riferiti negli studi clinici sull'artrite reumatoide con gruppi di trattamento con filgotinib in monoterapia.

Nei due studi di induzione controllati con placebo, la frequenza delle infezioni serie è stata dello 0,6% nel gruppo filgotinib 200 mg, dell'1,1% nel gruppo filgotinib 100 mg e dell'1,1% nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza delle infezioni serie nel gruppo filgotinib 200 mg è stata dell'1%, rispetto allo 0% del rispettivo gruppo placebo. Nel gruppo filgotinib 100 mg dello studio di mantenimento, la frequenza delle infezioni serie è stata dell'1,7%, rispetto al 2,2% del rispettivo gruppo placebo.

Infezioni opportunistiche (esclusa TB)

In studi sull'artrite reumatoide controllati con placebo con DMARD come terapia di base, non si sono verificate infezioni opportunistiche nel corso di 12 settimane nel gruppo filgotinib 200 mg o nel gruppo placebo. Nello studio MTX-controllato FINCH 3, la frequenza di infezioni opportunistiche nel corso di 24 settimane è stata, rispettivamente, di 0, 0,2% e 0 nei gruppi filgotinib 200 mg in monoterapia, filgotinib 200 mg in associazione a MTX e MTX. L'EAIR complessivo delle infezioni opportunistiche per il gruppo filgotinib 200 mg in tutti e sette gli studi clinici di fase 2 e 3 sull'artrite reumatoide (2 267 pazienti) è stato di 0,1 per 100 anni-paziente.

Nausea

La nausea è stata generalmente transitoria ed è stata segnalata durante le prime 24 settimane di trattamento con filgotinib.

Creatinfosfochinasi

Aumenti dose-dipendenti della creatinfosfochinasi (CPK) si sono verificati nelle prime 12 settimane di trattamento con filgotinib e i valori sono rimasti successivamente stabili. Alla 24^a settimana, negli studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3), l'aumento medio (SD) dal basale della CPK era pari a -16 (449), 61 (260) e 33 (80) U/L rispettivamente per i gruppi placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg.

Negli studi di fase 3 controllati con placebo con DMARD come terapia di base (FINCH 1 e FINCH 2) nel corso di 12 settimane sono stati segnalati aumenti della CPK 5 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma (ULN) nello 0,5%, 0,3% e 0,3% dei pazienti rispettivamente nei gruppi placebo, filgotinib 200 mg e filgotinib 100 mg. La maggior parte degli aumenti > 5 × ULN non ha richiesto l'interruzione del trattamento.

Esperienza negli studi di estensione a lungo termine

Artrite reumatoide

Nello studio di estensione a lungo termine DARWIN 3, i pazienti arruolati dallo studio DARWIN 1 (N = 497) hanno ricevuto filgotinib una volta al giorno per un periodo mediano di 5,3 anni mentre i pazienti arruolati dallo studio DARWIN 2 (N = 242) hanno ricevuto filgotinib una volta al giorno per un periodo mediano di 5,6 anni. Nello studio di estensione a lungo termine FINCH 4, 1 530 pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno e 1 199 pazienti hanno ricevuto filgotinib 100 mg una volta al giorno per un periodo mediano di 1,5 anni. Il profilo di sicurezza di filgotinib è stato simile a quello degli studi di fase 2 e di fase 3.

Colite ulcerosa

Nello studio di estensione a lungo termine (SELECTION LTE) in pazienti che hanno partecipato allo studio SELECTION, i pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) o placebo (N = 133) per un periodo mediano di 55, 36 e 32 settimane, rispettivamente. Il profilo di sicurezza di filgotinib è stato simile a quello degli studi SELECTION di induzione e di mantenimento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici filgotinib è stato somministrato secondo uno schema di somministrazione a dose singola una volta al giorno fino a 450 mg senza osservare tossicità dose-limitanti. Le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosi più basse e non sono state identificate tossicità specifiche. I dati farmacocinetici dopo una singola dose di 100 mg di filgotinib in soggetti sani indicano che circa il 50% della dose somministrata viene eliminato entro 24 ore dall'assunzione e che il 90% della dose viene eliminato entro 72 ore. In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio del paziente per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse. Il trattamento del sovradosaggio di filgotinib consiste in terapie di supporto generali, incluso il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Non è noto se filgotinib possa essere eliminato tramite dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori della Janus-chinasi (*Janus-associated kinase*, JAK), codice ATC: L04AF04

Meccanismo d'azione

Filgotinib è un inibitore reversibile della famiglia delle JAK competitivo con l'adenosina trifosfato (ATP). Le JAK sono enzimi intracellulari che trasducono i segnali derivanti dalle interazioni delle citochine o dei fattori di crescita presenti sulla membrana cellulare. JAK1 riveste un ruolo importante nella mediazione dei segnali delle citochine infiammatorie, JAK2 nella mediazione di mielopoiesi ed eritropoiesi, mentre JAK3 riveste un ruolo essenziale nell'omeostasi immunitaria e nella linfopoiesi. Nella via di trasduzione del segnale, le JAK fosforilano e attivano i trasduttori del segnale e gli attivatori della trascrizione (STAT) che modulano l'attività intracellulare, inclusa l'espressione genica. Filgotinib modula queste vie di trasduzione impedendo la fosforilazione e l'attivazione delle proteine STAT. In test biochimici, filgotinib ha inibito in via preferenziale l'attività delle JAK1 ed è stata osservata una potenza di filgotinib > 5 volte superiore per le JAK1 rispetto a JAK2, JAK3 e TYK2. In test con cellule umane, filgotinib ha inibito preferenzialmente la segnalazione mediata da JAK1/JAK3 a valle dei recettori eterodimerici delle citochine per interleuchina (IL)-2, IL-4 e IL-15, IL-6 mediata da JAK1/2 e interferoni di tipo I mediata da JAK1/TYK2, con selettività rispetto ai recettori delle citochine che trasmettono segnali mediante le coppie di JAK2 o JAK2/TYK2. GS-829845, il metabolita primario di filgotinib, è risultato circa 10 volte meno attivo di filgotinib nei saggi *in vitro*, pur esibendo un'analogia attività inibitoria preferenziale per JAK1. In un modello di ratto *in vivo*, l'effetto farmacodinamico complessivo è stato indotto principalmente dal metabolita.

Effetti farmacodinamici

Inibizione della fosforilazione di STAT1 indotta da IL-6

La somministrazione di filgotinib ha causato un'inibizione dose-dipendente della fosforilazione di STAT1 indotta da IL-6 nel sangue intero di soggetti sani. La somministrazione di filgotinib non ha influenzato la fosforilazione di STAT5 indotta dal fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) JAK2-dipendente.

Immunoglobuline

Negli studi FINCH 1, 2 e 3, gli intervalli mediani ed interquartile dei valori di IgG, IgM e IgA nel siero si sono generalmente mantenuti negli intervalli di riferimento normali nel corso delle 24 settimane di trattamento con filgotinib nei pazienti con artrite reumatoide e nel corso delle 58 settimane di trattamento nei pazienti con colite ulcerosa.

Effetti ematologici

Negli studi FINCH 1, 2 e 3 in pazienti affetti da artrite reumatoide, il trattamento con filgotinib è risultato essere associato ad un lieve aumento transitorio nell'ALC media, che si è mantenuta entro gli intervalli di riferimento normali ed è gradualmente tornata a valori uguali o prossimi a quelli basali entro la 12^a settimana con la prosecuzione del trattamento. Negli studi FINCH 1, 2 e 3, i valori mediani dell'emoglobina si sono mantenuti stabili entro l'intervallo di normalità nel corso delle 24 settimane di trattamento con filgotinib. Una lieve riduzione della conta piastrinica mediana si è verificata entro le prime 4 settimane di trattamento con filgotinib e il valore è rimasto successivamente stabile durante le 24 settimane. La conta piastrinica mediana si è mantenuta nell'intervallo normale.

Nello studio SELECTION in pazienti affetti da colite ulcerosa, i valori mediani dell'emoglobina si sono mantenuti stabili nel corso delle 58 settimane di trattamento con filgotinib.

Proteina C-reattiva

Riduzioni della proteina C-reattiva (CRP) sierica si sono verificate già 2 settimane dopo l'inizio del trattamento con filgotinib e sono state mantenute stabili nelle 24 settimane di trattamento nei pazienti con artrite reumatoide e nelle 58 settimane di trattamento nei pazienti con colite ulcerosa.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di filgotinib una volta al giorno sono state valutate in tre studi clinici di fase 3 (FINCH 1, 2 e 3). Si trattava di studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, condotti su pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a severa, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010.

Lo studio FINCH 1 era uno studio clinico di 52 settimane condotto su 1 755 pazienti con artrite reumatoide che avevano avuto una risposta inadeguata a MTX. I pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno, filgotinib 100 mg una volta al giorno, adalimumab ogni 2 settimane o placebo, tutti in aggiunta ad un trattamento di base stabile con MTX. Alla 24^a settimana, i pazienti che ricevevano il placebo sono stati randomizzati nuovamente a filgotinib 100 mg o 200 mg una volta al giorno fino alla 52^a settimana. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR20 alla 12^a settimana .

Lo studio FINCH 2 era uno studio clinico di 24 settimane condotto su 448 pazienti con artrite reumatoide che avevano avuto una risposta inadeguata ai DMARD biologici. I pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno, filgotinib 100 mg una volta al giorno o placebo, tutti con una dose costante e stabile di DMARD sintetici tradizionali (csDMARD: MTX, idrossiclorochina, sulfasalazina o leflunomide) come terapia di base. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR20 alla 12^a settimana.

Lo studio FINCH 3 era uno studio clinico di 52 settimane condotto su 1 249 pazienti con artrite reumatoide *naïve* alla terapia con MTX. I pazienti hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno in associazione a MTX una volta alla settimana, filgotinib 100 mg una volta al giorno in associazione a MTX una volta alla settimana, filgotinib 200 mg (in monoterapia) una volta al giorno, oppure MTX (in monoterapia) una volta alla settimana. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR20 alla 24^a settimana.

Risposta clinica

Risposte ACR20 più alte rispetto a placebo o MTX sono state osservate alla 2^a settimana, e le risposte sono state mantenute fino alla 52^a settimana.

Il trattamento con filgotinib 200 mg ha prodotto miglioramenti in tutte le componenti individuali del punteggio ACR, tra cui il numero di articolazioni dolenti e gonfie, le valutazioni globali di medico e paziente, l'indice di disabilità del questionario di valutazione della salute (HAQ-DI), la valutazione del

dolore e della PCR ad alta sensibilità, rispetto a placebo o MTX. In due degli studi di fase 3 (FINCH 1 e FINCH 2) sono stati condotti confronti (rispetto al placebo) in aggiunta a MTX o csDMARD (vedere sopra).

Bassa attività di malattia e remissione

Negli studi clinici di fase 3, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con filgotinib 200 mg in associazione a MTX o altro csDMARD ha raggiunto una bassa attività di malattia e/o la remissione (DAS28-CRP \leq 3,2 e DAS28-CRP $<$ 2,6) alle settimane 12 e 24, rispetto a placebo o MTX. Filgotinib 200 mg si è dimostrato non inferiore ad adalimumab alla 12^a settimana in relazione al DAS28-CRP \leq 3,2 nello studio FINCH 1 (Tabella 3).

Tabella 3: Risposta clinica alle settimane 12, 24 e 52 negli studi FINCH 1, 2 e 3

Trattamento	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 naïve a MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Settimana											
ACR20 (percentuale di pazienti)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	—	—	—	—	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (percentuale di pazienti)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35††	19	62†††	57††	58††	46
52	62	59	59	—	—	—	—	62†††	59††	61†††	48
ACR70 (percentuale di pazienti)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶¶¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	—	—	—	—	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP \leq 3,2 (percentuale di pazienti)											
12	50***¶¶¶	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††¶¶¶¶¶	53†††¶¶¶¶	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	—	—	—	—	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP $<$ 2,6 (percentuale di pazienti)											
12	34†††¶¶¶¶¶	24†††¶¶¶	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***¶¶¶¶¶	35***¶¶¶¶	36	16	31†††	26††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶	43	46	—	—	—	—	53†††	43††	46†††	31

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 <i>naïve</i> a MTX			
Trattamento	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
CDAI, variazione rispetto al basale (media)											
12	-26,0***	-23,3***	-23,5	-20,3	-26,2***	-23,8***	-17,3	-27,8***	-26,1***	-27,5***	-22,7
24	-30,6***	-28,6***	-28,4	-26,3	-30,9***	-27,8††	-25,4	-31,3***	-30,0***	-31,3***	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31,6	—	—	—	—	-33,8***	-31,9*	-33,6***	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: DMARD biologici; csDMARD: DMARD tradizionali sintetici; DMARD: farmaco antireumatico modificante la malattia; FIL: filgotinib; RI: responder inadeguato; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (valore p nominale).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 vs adalimumab per FINCH 1 (test di non inferiorità, differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità) (analizzato per DAS28-CRP ≤ 3,2 e < 2,6, solo confronti a coppie).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 vs adalimumab per FINCH 1 (test di non inferiorità, valore p nominale) (analizzato per DAS28-CRP ≤ 3,2 e < 2,6 solo confronti a coppie).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 vs adalimumab per FINCH 1 (test di superiorità, valore p nominale) (analizzato per ACR20/50/70 e DAS28-CRP ≤ 3,2 e < 2,6 solo confronti a coppie).

Nota: i confronti sono stati condotti in aggiunta a MTX (FINCH 1) o csDMARD (FINCH 2) stabile di base.

Risposta radiografica

L'inibizione della progressione del danno articolare strutturale è stata valutata mediante il punteggio totale di Sharp modificato (mTSS) e i relativi componenti, l'indice di erosione e l'indice di riduzione dello spazio articolare, alle settimane 24 e 52 negli studi FINCH 1 e FINCH 3.

Nei pazienti con risposta inadeguata a MTX, il trattamento con filgotinib più MTX ha prodotto un'inibizione statisticamente significativa della progressione del danno articolare strutturale, rispetto a placebo più MTX, alla 24^a settimana (Tabella 4). Le analisi dei punteggi di erosione e restringimento dello spazio articolare sono stati coerenti con i punteggi complessivi.

Tabella 4: Risposta radiografica alle settimane 24 e 52 negli studi FINCH 1 e 3

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 <i>naïve</i> a MTX			
Trattamento	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Settimana								
Punteggio totale di Sharp modificato (mTSS), variazione media (DS) dal basale								
24	0,13 (0,94)***	0,17 (0,91)***	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71)††	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	—	0,31 (1,81)***	0,23 (1,11)††	0,33 (1,90)††	0,81 (3,09)

	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 <i>naïve a MTX</i>			
Trattamento	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^a								
24	88%**	86%	86%	81%	81%†	77%	83%†	72%
52	88%	81%	82%	—	81%††	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: responder inadeguato; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

a Nessuna progressione definita come variazione mTSS ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs placebo (differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (valore p nominale).

Esiti relativi allo stato di salute e alla risposta in rapporto alla funzionalità fisica

Il trattamento con filgotinib 200 mg ha prodotto un miglioramento significativo della funzionalità fisica, misurato dal cambiamento del punteggio HAQ-DI dal basale (Tabella 5).

Tabella 5: Variazione media dal basale nell'HAQ-DI alle settimane 12, 24 e 52 negli studi FINCH 1, 2 e 3

Trattame nto	Variazione media dal basale											
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR				FINCH 3 <i>naïve a MTX</i>			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	AD A	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX	
	+ MTX				+ csDMARD							
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416	

Settimana

Indice di disabilità del questionario di valutazione della salute (HAQ-DI)

Punteggi o basale	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69***	-0,56***	- 0,61	-0,42	-0,55***	-0,48***	-0,23	-0,85†††	-0,77†††	-0,76†††	-0,61
24	-0,82†††	-0,75†††	- 0,78	-0,62	-0,75†††	-0,60††	-0,42	-0,94***	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	- 0,85	—	—	—	—	-1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: DMARD biologici; csDMARD: DMARD tradizionali sintetici; DMARD: farmaco antireumatico modificante la malattia; FIL: filgotinib; RI: responder inadeguato; mono: monoterapia; MTX: metotrexato; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs placebo (differenza statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs placebo (vs MTX per FINCH 3) (valore p nominale).

Gli esiti relativi allo stato di salute sono stati valutati mediante il questionario sullo stato di salute (SF-36).

I pazienti trattati con filgotinib 200 mg in associazione a MTX o altro csDMARD hanno mostrato un miglioramento numericamente maggiore dal basale nel punteggio della componente fisica (*physical component summary*, PCS) del SF-36 e nel punteggio della valutazione funzionale dell'astenia relativa al

trattamento della patologia cronica (*functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*, FACIT-Fatigue) alle settimane 12 e 24, rispetto al placebo in associazione a MTX/csDMARD o MTX.

Efficacia a lungo termine

Lo studio DARWIN 3 era uno studio di estensione in aperto a lungo termine in pazienti che avevano partecipato a uno degli studi originari DARWIN 1 o DARWIN 2 (filgotinib rispetto al placebo, con o senza MTX) e che, a parere dello sperimentatore, avrebbero continuato ad avere benefici dal trattamento con filgotinib. Sono stati inclusi 739 pazienti totali. La durata media del follow-up è stata di 5,4 anni, con un massimo di 8 anni. Per il 70% dei soggetti è stato riportato un uso concomitante di MTX in qualsiasi momento durante lo studio DARWIN 3.

Alla settimana 396, i tassi di risposta ACR20/50/70 sono stati 87,3%/65,4%/47,8% tra i pazienti che hanno continuato a ricevere filgotinib, con o senza MTX (N = 228/739). I tassi della bassa attività di malattia DAS28-CRP \leq 3,2 e della remissione clinica DAS28-CRP < 2,6 sono stati del 75,5% e 62,8% alla settimana 396 tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con filgotinib con o senza MTX (N = 196/739).

Colite ulcerosa

Uno studio combinato di fase 2b/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (SELECTION) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di filgotinib una volta al giorno nei pazienti con colite ulcerosa in fase attiva da moderata a severa (punteggio Mayo Clinic Score compreso tra 6 e 12; con sotto-punteggio endoscopico \geq 2; sotto-punteggio del sanguinamento rettale \geq 1; sotto-punteggio della frequenza di evacuazione \geq 1 e sotto-punteggio della valutazione globale del medico \geq 2). Lo studio SELECTION includeva due studi di induzione (UC-1 e UC-2), seguiti da uno studio di mantenimento (UC-3), per una durata complessiva di 58 settimane di terapia. Era consentito ai pazienti l'uso di dosi stabili di terapie concomitanti per la colite ulcerosa, tra cui aminosalicilati orali, corticosteroidi orali (prednisone, equivalente a una dose massima di 30 mg/giorno) ed immunomodulatori (azatioprina, 6-MP o metotrexato).

Lo studio UC-1 era uno studio di induzione della durata di 11 settimane condotto su 659 pazienti con colite ulcerosa *naïve* alla terapia biologica che avevano manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o erano risultati intolleranti ai corticosteroidi o agli immunomodulatori. I pazienti avevano ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno (N = 245), filgotinib 100 mg una volta al giorno (N = 277) o placebo (N = 137). Al basale, il 56% dei pazienti aveva un sotto-punteggio endoscopico di 3; il 24% stava ricevendo solo corticosteroidi orali, il 23% solo immunomodulatori, il 7% corticosteroidi ed immunomodulatori e il 47% né corticosteroidi né immunomodulatori.

Lo studio UC-2 era uno studio di induzione della durata di 11 settimane che ha coinvolto 689 pazienti affetti da colite ulcerosa che erano stati precedentemente trattati con una terapia biologica e avevano manifestato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o erano risultati intolleranti a un antagonista del fattore di necrosi tumorale (TNF) o a vedolizumab. I pazienti avevano ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno (N = 262), filgotinib 100 mg una volta al giorno (N = 285) o placebo (N = 142). Al basale, il 78% dei pazienti aveva un sotto-punteggio endoscopico di 3; l'85% aveva sperimentato l'insuccesso di almeno una precedente terapia con antagonisti del TNF, il 52% l'insuccesso della terapia con vedolizumab ed il 43% l'insuccesso di almeno una terapia con antagonisti del TNF e vedolizumab, il 36% stava ricevendo solo corticosteroidi orali, il 13% solo immunomodulatori, il 10% corticosteroidi ed immunomodulatori e il 41% non stava assumendo né corticosteroidi né immunomodulatori.

L'endpoint primario degli studi UC-1 e UC-2 era la percentuale di pazienti che avevano raggiunto la remissione clinica alla 10^a settimana. La remissione clinica è stata definita come un sotto-punteggio endoscopico MCS di 0 o 1 (sotto-punteggio endoscopico di 0 definito come malattia normale o inattiva e sotto-punteggio di 1 definito come presenza di eritema, reticolo vascolare diradato e nessuna friabilità), sotto-punteggio del sanguinamento rettale di 0 (nessun sanguinamento rettale) e una diminuzione di almeno un punto del sotto-punteggio relativo alla frequenza di evacuazione dal basale per arrivare a un

punteggio di 0 o 1. Gli endpoint di efficacia secondari principali comprendevano remissione MCS, remissione endoscopica e remissione istologica alla 10^a settimana.

Lo studio UC-3 era uno studio di mantenimento della durata di 47 settimane che ha coinvolto 558 pazienti con colite ulcerosa che hanno raggiunto una risposta clinica o la remissione alla 10^a settimana con filgotinib nello studio UC-1 (N = 320) o UC-2 (N = 238). La risposta clinica è stata definita come una riduzione ≥ 3 punti del punteggio MCS e una diminuzione ≥ 30% dal basale, con una riduzione ≥ 1 punto del sotto-punteggio del sanguinamento rettale o un sotto-punteggio assoluto del sanguinamento rettale di 0 o 1. All'11^a settimana i pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere la dose di induzione di filgotinib o placebo per 58 settimane. Come negli studi UC-1 e UC-2, era consentito ai pazienti l'uso di dosi orali stabilizzate di aminosalicilati od immunomodulatori, ma tre settimane dopo l'ingresso nello studio i corticosteroidi dovevano essere ridotti. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva la remissione clinica alla 58^a settimana. Gli endpoint di efficacia secondari principali erano la remissione in base al punteggio MCS, la remissione clinica sostenuta, la remissione clinica senza corticosteroidi per 6 mesi, la remissione endoscopica e la remissione istologica alla 58^a settimana.

Esiti clinici

Negli studi UC-1 e UC-2, una percentuale significativamente maggiore di pazienti che aveva ricevuto filgotinib 200 mg, ha conseguito la remissione clinica alla 10^a settimana, rispetto al placebo (Tabella 6). Una percentuale significativamente maggiore di pazienti *naïve* alla terapia biologica (UC-1) che aveva ricevuto filgotinib 200 mg, rispetto al placebo, ha raggiunto la remissione secondo il punteggio MCS, la remissione endoscopia e la remissione istologica alla 10^a settimana (Tabella 6).

Negli studi UC-1 e UC-2, l'efficacia nel gruppo filgotinib 100 mg rispetto al placebo non è stata statisticamente significativa alla 10^a settimana.

Tabella 6: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint di efficacia alla 10^a settimana negli studi di induzione UC-1 e UC-2

Endpoint n (%)	UC-1 <i>Naïve</i> ai medicinali biologici N = 659			UC-2 Non <i>naïve</i> ai medicinali biologici ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Differenza di trattamento e IC 95%	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Differenza di trattamento e IC 95%
Remissione clinica^b	64 (26,1%)	21 (15,3%)	10,8% (2,1%, 19,5%) p = 0,0157	30 (11,5%)	6 (4,2%)	7,2% (1,6%, 12,8%) p = 0,0103
Insuccesso della terapia con antagonisti del TNF e vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Remissione MCS^d	60 (24,5%)	17 (12,4%)	12,1% (3,8%, 20,4%) p = 0,0053	25 (9,5%)	6 (4,2%)	5,3% (-0,1%, 10,7%)
Remissione endoscopica^e	30 (12,2%)	5 (3,6%)	8,6% (2,9%, 14,3%) p = 0,0047	9 (3,4%)	3 (2,1%)	1,3% (-2,5%, 5,1%)

Endpoint n (%)	UC-1 <i>Naïve</i> ai medicinali biologici N = 659			UC-2 Non <i>naïve</i> ai medicinali biologici ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Differenza di trattamento e IC 95%	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Differenza di trattamento e IC 95%
Remissione istologica ^f	86 (35,1%)	22 (16,1%)	19,0% (9,9%, 28,2%) p < 0,0001	52 (19,8%)	12 (8,5%)	11,4% (4,2%, 18,6%)

IC: Intervallo di confidenza; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

- a Non *naïve* ai medicinali biologici = Pazienti che hanno manifestato una risposta inadeguata, perdita di risposta o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con antagonisti del TNF o con vedolizumab.
- b Endpoint primario. La remissione clinica è stata definita come un sotto-punteggio endoscopico MCS di 0 o 1 (sotto-punteggio endoscopico di 0 definito come malattia normale o non attiva e sotto-punteggio di 1 definito come presenza di eritema, reticolo vascolare diradato e nessuna friabilità), sotto-punteggio del sanguinamento rettale di 0 (nessun sanguinamento rettale) e una diminuzione di almeno un punto del sotto-punteggio relativo alla frequenza di evacuazione dal basale per raggiungere un punteggio di 0 o 1.
- c Analisi di sottogruppo basata su pazienti con insuccesso di una precedente terapia sia con antagonisti del TNF che con vedolizumab.
- d La remissione MCS è stata definita come MCS ≤ 2 e nessun sotto-punteggio individuale > 1.
- e La remissione endoscopica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico MCS di 0.
- f La remissione istologica è stata valutata in base ai punteggi istologici Geboes e definita come Grado 0 ≤ 0,3, Grado 1 ≤ 1,1, Grado 2a ≤ 2A.3, Grado 2b di 2B.0, Grado 3 di 3,0, Grado 4 di 4,0 e Grado 5 di 5,0.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto la risposta clinica alla 10^a settimana negli studi UC-1 e UC-2 è stata, rispettivamente, del 66,5% e 53,1% per i pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg, rispetto al 46,7% e 17,6% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo, rispettivamente.

Nello studio di mantenimento (UC-3), una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg o filgotinib 100 mg, rispetto al placebo, ha raggiunto la remissione clinica alla 58^a settimana. La Tabella 7 mostra la percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione clinica. Alla 58^a settimana, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con filgotinib 200 mg, rispetto al placebo, ha conseguito la remissione MCS, la remissione clinica sostenuta, la remissione clinica senza corticosteroidi per 6 mesi, la remissione endoscopica e la remissione istologica.

Gli endpoint di efficacia secondari principali per il trattamento con filgotinib 100 mg, rispetto al placebo, non erano statisticamente significativi alla 58^a settimana.

Tabella 7: Percentuale di pazienti che ha raggiunto gli endpoint di efficacia alla 58^a settimana nello studio di mantenimento UC-3

Endpoint n (%)	Induzione FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Differenza di trattamento e IC 95%
Remissione clinica ^{a b}	74 (37,2%)	11 (11,2%)	26,0% (16,0%, 35,9%) p < 0,0001
<i>Naïve</i> ai medicinali biologici	52/107 (48,6%)	9/54 (16,7%)	-

Endpoint n (%)	Induzione FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Differenza di trattamento e IC 95%
Non naïve ai medicinali biologici	22/92 (23,9%)	2/44 (4,5%)	-
Remissione MCS^c	69 (34,7%)	9 (9,2%)	25,5% (16,0%, 35,0%) <i>p</i> < 0,0001
Remissione clinica sostenuta^{d b}	36 (18,1%)	5 (5,1%)	13,0% (5,3%, 20,6%) <i>p</i> = 0,0024
Naïve ai medicinali biologici	25/107 (23,4%)	4/54 (7,4%)	-
Non naïve ai medicinali biologici	11/92 (12,0%)	1/44 (2,3%)	-
Remissione clinica senza corticosteroidi per 6 mesi^{e b}	25/92 (27,2%)	3/47 (6,4%)	20,8% (7,7%, 33,9%) <i>p</i> = 0,0055
Naïve ai medicinali biologici	18/43 (41,9%)	2/22 (9,1%)	-
Non naïve ai medicinali biologici	7/49 (14,3%)	1/25 (4,0%)	-
Remissione endoscopica^f	31 (15,6%)	6 (6,1%)	9,5% (1,8%, 17,1%) <i>p</i> = 0,0157
Remissione istologica^g	76 (38,2%)	13 (13,3%)	24,9% (14,6%, 35,2%) <i>p</i> < 0,0001

IC: Intervallo di confidenza; FIL: filgotinib; MCS: Mayo Clinic Score.

- a Endpoint primario. La remissione clinica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico MCS di 0 o 1 (sotto-punteggio endoscopico di 0 definito come malattia normale o non attiva e sotto-punteggio di 1 definito come presenza di eritema, reticolo vascolare diradato e nessuna friabilità), sotto-punteggio del sanguinamento rettale di 0 (nessun sanguinamento rettale) e una diminuzione di almeno un punto del sotto-punteggio relativo alla frequenza di evacuazione dal basale per raggiungere un punteggio di 0 o 1.
- b Analisi di sottogruppo basata su pazienti che hanno partecipato allo studio UC-1 (*naïve* ai medicinali biologici) o UC-2 (non *naïve* ai medicinali biologici, agli antagonisti del TNF e/o vedolizumab).
- c La remissione MCS è stata definita come $MCS \leq 2$ e nessun sotto-punteggio individuale > 1 .
- d La remissione clinica sostenuta è stata definita come remissione clinica alle settimane 10 e 58.
- e La remissione clinica sostenuta senza corticosteroidi per 6 mesi è stata definita come remissione clinica alla 58^a settimana in pazienti in terapia con corticosteroidi al basale nello studio UC-3 e che non hanno assunto corticosteroidi per almeno 6 mesi prima della 58^a settimana.
- f La remissione endoscopica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico MCS di 0.
- g La remissione istologica è stata valutata in base ai punteggi istologici Geboes e definita come Grado 0 $\leq 0,3$, Grado 1 $\leq 1,1$, Grado 2a $\leq 2A.3$, Grado 2b di 2B.0, Grado 3 di 3,0, Grado 4 di 4,0 e Grado 5 di 5,0.

Risposta endoscopica

La risposta endoscopica è stata definita come sotto-punteggio endoscopico di 0 o 1. La percentuale di pazienti che ha conseguito una risposta endoscopica alla 10^a settimana negli studi UC-1 e UC-2 è stata, rispettivamente, del 33,9% e del 17,2% per i pazienti che hanno ricevuto filgotinib 200 mg rispetto al 20,4% e 7,7% dei pazienti trattati con placebo, rispettivamente. Nello studio UC-3, il 40,7% dei pazienti

che hanno ricevuto filgotinib 200 mg, rispetto al 15,3% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo ha conseguito la risposta endoscopica alla 58^a settimana.

Esiti della qualità di vita correlata alla salute (HQoL)

I pazienti che avevano ricevuto filgotinib 200 mg hanno mostrato aumenti (miglioramenti) del punteggio totale e di tutti i quattro domini del questionario sulla malattia intestinale infiammatoria ([*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ] sintomi intestinali, funzionalità sistemica, funzionalità emotiva e funzionalità sociale) alla 10^a settimana negli studi UC-1 e UC-2 e alla 58^a settimana nello studio UC-3.

Studio di estensione a lungo termine

Ai pazienti che non hanno raggiunto la risposta clinica o la remissione alla 10^a settimana negli studi UC-1 o UC-2 è stata offerta la possibilità di ricevere filgotinib 200 mg in aperto nello studio SELECTION LTE. Dopo ulteriori 12 settimane di trattamento con filgotinib 200 mg nello studio SELECTION LTE, la percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione MCS parziale negli studi UC-1 e UC-2 è stata, rispettivamente, del 17,1% (12/70) e del 16,7% (15/90), mentre ha conseguito una risposta MCS parziale rispettivamente il 65,7% (46/70) e il 62,2% (56/90). La remissione MCS parziale è stata definita come MCS parziale ≤ 1 e la risposta MCS parziale è stata definita come una diminuzione ≥ 2 del punteggio MCS parziale e una riduzione di almeno il 30% rispetto al punteggio basale, con una diminuzione ≥ 1 del sotto-punteggio del sanguinamento rettale e un sotto-punteggio del sanguinamento rettale assoluto di 0 o 1.

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con filgotinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell’artrite idiopatica cronica (incluse l’artrite reumatoide, la spondiloartrite anchilosante, l’artrite psoriasica e l’artrite idiopatica giovanile) e della colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, filgotinib è assorbito rapidamente e il picco della concentrazione plasmatica mediana è stato osservato da 2 a 3 ore dopo la dose in seguito a dosaggi multipli; i picchi della concentrazione plasmatica mediana del suo metabolita primario GS-829845 sono stati osservati 5 ore dopo la dose in seguito a dosaggi multipli. Le esposizioni a filgotinib e GS-829845 (AUC) e la C_{max} erano simili nei soggetti adulti sani e nei pazienti con artrite reumatoide e colite ulcerosa. Le esposizioni a filgotinib e GS-829845 (AUC) e la C_{max} sono proporzionali alla dose nell’intervallo della dose terapeutica. Le concentrazioni allo *steady state* di filgotinib sono raggiunte in 2-3 giorni con un accumulo trascurabile dopo la somministrazione una volta al giorno. Le concentrazioni allo *steady state* di GS-829845 sono raggiunte in 4 giorni con un accumulo all’incirca doppio dopo la somministrazione una volta al giorno di filgotinib.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nelle esposizioni quando filgotinib è stato assunto con un pasto ad alto o basso contenuto di grassi, rispetto a uno stato di digiuno. Filgotinib può essere somministrato con o senza cibo.

Le esposizioni allo stato stazionario di filgotinib e GS-829845 sono forniti nella Tabella 8.

Tabella 8: Parametri farmacocinetici delle dosi multiple di filgotinib e GS-829845 dopo la somministrazione orale di filgotinib 200 mg con o senza cibo nelle popolazioni di pazienti

Parametro Media (%CV)	Artrite reumatoide ^a		Colite ulcerosa ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C _{max} (μg/mL)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (μg•h/mL)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: coefficiente di variazione.

- a Da analisi di PK intensiva degli studi FINCH 1, FINCH 2 e FINCH 3 in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con filgotinib 200 mg una volta al giorno.
- b Da un'analisi farmacocinetica intensiva dello studio SELECTION in pazienti con colite ulcerosa che hanno ricevuto filgotinib 200 mg una volta al giorno.
- c N=37
- d N=33
- e N = 13
- f N = 12
- g N = 11

Distribuzione

Il legame di filgotinib e di GS-829845 alle proteine del plasma umano è basso (legame rispettivamente del 55-59% e 39-44%). Il rapporto sangue-plasma di filgotinib oscillava tra 0,85 e 1,1 indicando che non vi è una distribuzione preferenziale di filgotinib e di GS-829845 nelle cellule del sangue. Filgotinib e GS-829845 sono substrati del trasportatore P-gp.

Biotrasformazione

Filgotinib viene ampiamente metabolizzato e circa il 9,4% e il 4,5% di una dose somministrata per via orale viene recuperato come filgotinib inalterato rispettivamente nelle urine e nelle feci. Filgotinib viene metabolizzato principalmente da CES2 e in misura minore da CES1. Sia CES2 che CES1 formano GS-829845, un metabolita attivo circolante che è circa 10 volte meno potente del composto originario. In uno studio di farmacologia clinica, filgotinib e GS-829845 rappresentavano la maggior parte della radioattività circolante nel plasma (rispettivamente, 2,9% e 92%). Non sono stati identificati altri metaboliti principali.

Poiché sia filgotinib che GS-829845 contribuiscono all'efficacia, le loro esposizioni sono state combinate in un unico parametro, AUC_{eff}. AUC_{eff} è la somma dell'AUC di filgotinib e GS-829845, corretta per i rispettivi pesi molecolari e potenze.

Eliminazione

Circa l'87% della dose somministrata è eliminata nelle urine sotto forma di filgotinib e dei suoi metaboliti, mentre circa il 15% della dose è eliminata nelle feci. GS-829845 rappresentava circa il 54% e l'8,9% della dose recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. L'emivita terminale media di filgotinib e GS-829845 è, rispettivamente, di circa 7 e 19 ore.

Altre popolazioni speciali

Peso, sesso, etnia ed età

Peso corporeo, sesso, etnia ed età non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica (AUC) di filgotinib o GS-829845.

Anziani

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle esposizioni medie a filgotinib e GS-829845 (AUC e C_{max}) nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti adulti di età < 65 anni.

Compromissione renale

La farmacocinetica di filgotinib e GS-829845 non è stata alterata nei soggetti con compromissione renale lieve (CrCl da 60 a < 90 mL/min). Sono stati osservati aumenti nelle esposizioni (AUC) a filgotinib e GS-829845 e nella AUC_{eff} combinata (≤ 2 volte) in soggetti con compromissione renale moderata (CrCl da 30 a < 60 mL/min). Nei soggetti con compromissione renale severa (CrCl da 15 a < 30 mL/min) l'esposizione a filgotinib (AUC) è aumentata di 2,2 volte, mentre l'esposizione a GS-829845 è aumentata significativamente di 3,5 volte, portando a un aumento della AUC_{eff} di 3 volte. La farmacocinetica di filgotinib non è stata studiata nei soggetti con nefropatia in stadio terminale (CrCl < 15 mL/min).

Compromissione epatica

Non sono stati osservati cambiamenti clinicamente rilevanti nelle esposizioni (AUC) separate a filgotinib e GS-829845 o nell'esposizione combinata (AUC_{eff}) in soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B). La farmacocinetica di filgotinib non è stata studiata in soggetti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

Effetto di filgotinib su altri medicinali

Le potenziali interazioni tra filgotinib e medicinali co-somministrati sono elencati nella Tabella 9 di seguito (un aumento è indicato con “↑”, una diminuzione è indicata con “↓” e nessuna variazione è indicata con “↔”; i limiti per la mancanza di effetto sono 70-143%, se non diversamente indicato).

Tabella 9: Studi sulle interazioni con filgotinib¹

Medicinali per aree terapeutiche/Possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione media percentuale di AUC, C _{max}	Raccomandazione per la co-somministrazione con filgotinib
ANTINFETTIVI		
Antimicobatterici		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno) ² (induzione della P-gp)	Filgotinib: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 26% GS-829845: AUC: ↓ 38% C _{max} : ↓ 19% AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.

Medicinali per aree terapeutiche/Possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione media percentuale di AUC, C_{max}	Raccomandazione per la co-somministrazione con filgotinib
Antimicotici		
Itraconazolo (200 mg dose singola) ³ (inibizione della P-gp)	Filgotinib: AUC: ↑ 45% C _{max} : ↑ 64% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff.} : ↑ 21%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
AGENTI DI RIDUZIONE DEGLI ACIDI GASTRICI		
Famotidina (40 mg due volte al giorno) ² (aumenta il pH gastrico)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ² (aumenta il pH gastrico)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27% GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI		
Atorvastatina (40 mg dose singola) ⁴ (inibizione di CYP3A4/ OATP/BCRP)	Atorvastatina: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18% 2-idrossi-atorvastatina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
Pravastatina (40 mg dose singola) ⁴ (inibizione di OATP)	Pravastatina: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
Rosuvastatina (10 mg dose singola) ⁴ (inibizione di OATP e BCRP)	Rosuvastatina: AUC: ↑ 42% C _{max} : ↑ 68%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
ANTIDIABETICI ORALI		
Metformina (850 mg dose singola) ⁴ (inibizione di OCT2, MATE1 e MATE-2K)	Metformina: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
CONTRACCETTIVI ORALI		

Medicinali per aree terapeutiche/Possibile meccanismo di interazione	Effetti sui livelli del medicinale. Variazione media percentuale di AUC, C_{max}	Raccomandazione per la co-somministrazione con filgotinib
Etinilestradiolo (0,03 mg dose singola)/Levonorgestrel (0,15 mg dose singola) ⁴	Etinilestradiolo: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam (2 mg dose singola) ^{4,5} (inibizione di CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose con la co-somministrazione.

GS-829845: metabolita primario di filgotinib.

- 1 Tutti gli studi d'interazione sono stati condotti su volontari sani.
- 2 Studio condotto con filgotinib 200 mg a dose singola.
- 3 Studio condotto con filgotinib 100 mg a dose singola.
- 4 Studio condotto con filgotinib 200 mg una volta al giorno.
- 5 I limiti di bioequivalenza sono 80-125% per midazolam e l'OH-midazolam.
- 6 Poiché sia filgotinib che GS-829845 contribuiscono all'efficacia, le loro esposizioni sono state combinate in un unico parametro, AUCeff. AUCeff è la AUC combinata di filgotinib e GS-829845, aggiustata per i rispettivi pesi molecolari e potenze.

Potenziale effetto di filgotinib su altri medicinali

Dati *in vitro* indicano che filgotinib e GS-829845 non inibiscono l'attività dei seguenti enzimi: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 a concentrazioni clinicamente rilevanti. Il potenziale di filgotinib di indurre *in vivo* il metabolismo mediato dal recettore costitutivo dell'androstano (CAR) CYP2B6 non è noto. Non è possibile trarre alcuna conclusione dai dati *in vitro* riguardo al potenziale di inibizione o induzione di CYP1A2 da parte di filgotinib. Dati *in vivo* non hanno mostrato alcuna inibizione o induzione del metabolismo mediato del CYP3A4.

Studi *in vitro* indicano che filgotinib e GS-829845 non sono inibitori di P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 o OAT4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza.

Il potenziale cancerogeno di filgotinib è stato valutato in uno studio di 6 mesi su topi transgenici rasH2 e in uno studio di 2 anni su ratti. Filgotinib non era cancerogeno nei topi fino a 150 mg/kg/giorno, con esposizioni di circa 25 e 12 volte le esposizioni negli esseri umani alle dosi rispettivamente di 100 mg e 200 mg una volta al giorno. Nello studio di 2 anni sui ratti, il trattamento con filgotinib ha causato un aumento dell'incidenza e una riduzione della latenza del tumore benigno a cellule di Leydig alla dose più elevata di 45 mg/kg/giorno (esposizioni di circa 4,2 volte le esposizioni negli esseri umani alla dose di 200 mg una volta al giorno); la rilevanza clinica di tale risultato è bassa.

Filgotinib non ha mostrato potenziale mutageno o clastogeno nel test di mutazione batterica inversa *in vitro*, nel saggio di aberrazione cromosomica *in vitro* e nel saggio dei micronuclei nel ratto *in vivo*.

Eventi avversi di degenerazione/necrosi degli ameloblasti degli incisivi sono stati osservati nei ratti a esposizioni da 21 a 28 volte superiori alle esposizioni cliniche alla dose di 200 mg di filgotinib, con margini di esposizione a dosi senza effetti avversi osservabili (NOAEL) da 3,5 a 8 volte. La rilevanza per gli esseri umani di questi esiti sui denti è considerata bassa poiché, a differenza dei pazienti adulti, gli ameloblasti nei ratti persistono nell'età adulta per supportare la crescita continua degli incisivi per tutta la vita.

Una compromissione della spermatogenesi ed effetti istopatologici sugli organi riproduttivi maschili (testicoli ed epididimo) sono stati osservati con filgotinib in ratti e cani. A dosi NOAEL nei cani (la specie più sensibile), il margine di esposizione è di 2,7 volte alla dose di 200 mg al giorno negli esseri umani. La severità degli effetti istologici era dose-dipendente. Gli effetti spermatogenici e istopatologici non erano completamente reversibili a margini di esposizione di circa 7-9 volte l'esposizione alla dose di 200 mg una volta al giorno negli esseri umani.

Studi sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli hanno dimostrato embriofetalità e teratogenicità a esposizioni comparabili a 200 mg di filgotinib una volta al giorno negli esseri umani. Malformazioni e/o alterazioni scheletriche e viscerali sono state osservate a tutti i livelli di dose di filgotinib.

Filgotinib è stato somministrato a ratti in gravidanza a dosi di 25, 50 e 100 mg/kg/giorno. Aumenti dose-dipendenti nell'incidenza di idrocefalo interno, uretere dilatato e anomalie vertebrali multiple sono stati osservati a tutti i livelli di dose. A 100 mg/kg/giorno è stato osservato un maggior numero di riassorbimenti precoci e tardivi unitamente a un numero ridotto di feti vitali. Inoltre, il peso corporeo dei feti era diminuito.

Nei conigli, filgotinib ha causato malformazioni viscerali soprattutto nei polmoni e nel sistema cardiovascolare a una dose di 60 mg/kg/giorno. Filgotinib ha causato malformazioni a carico della regione della colonna vertebrale alle dosi di 25 e 60 mg/kg/giorno, soprattutto nelle vertebre, nelle costole e nelle sternebre. Sternebre fuse si sono verificate anche con filgotinib a 10 mg/kg/giorno. Un'ossificazione tardiva dello scheletro è stata osservata con la dose di 60 mg/kg/giorno.

Non sono stati osservati effetti avversi di filgotinib e GS-829845 sullo sviluppo pre/postnatale nei ratti in uno studio sullo sviluppo pre e postnatale. Filgotinib e GS-829845 sono stati rilevati in cuccioli di ratto allattati dopo la somministrazione di filgotinib a ratti di sesso femminile in allattamento dal giorno di gestazione 6 fino a 10 giorni dopo il parto a dosi di 2, 5 e 15 mg/kg/giorno, verosimilmente a causa della presenza di filgotinib nel latte. Alla dose maggiore testata, l'esposizione sistematica materna (AUC) a filgotinib nei ratti era circa 2 volte l'esposizione negli esseri umani alla dose di 200 mg una volta al giorno; le esposizioni nei cuccioli allattati erano meno del 6% dell'esposizione materna al giorno 10 post-parto. A causa della bassa esposizione degli animali, lo studio sullo sviluppo pre/postnatale è stato considerato inconcludente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato
Silice colloidale
Acido fumarico
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Polivinile alcool
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi in polietilene ad alta densità (HDPE), chiusi con un tappo a vite di polipropilene (PP) a prova di bambino e rivestiti con una lamina di alluminio sigillata per induzione. Ogni flacone è dotato di un contenitore o sacchetto contenente l'essiccatore gel di silice.

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatola contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e scatola contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/20/1480/001
EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film

EU/1/20/1480/003
EU/1/20/1480/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 settembre 2020

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Jyseleca in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educazionale, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

L'obiettivo del materiale è di aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei pazienti riguardo ai rischi di infezioni gravi e opportunistiche, alle malformazioni fetali (rischi in gravidanza), alla tromboembolia venosa, agli eventi cardiovascolari maggiori, alle neoplasie maligne, incluso il tumore della pelle non melanoma, nonché alla gestione di tali rischi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che, in ogni Stato membro dove Jyseleca è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/caregiver che si prevede prescrivano, dispensino o utilizzino Jyseleca abbiano accesso al seguente pacchetto educazionale:

Il materiale educazionale per gli operatori sanitari deve contenere:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari
- Scheda di allerta per il paziente (*Patient Alert Card, PAC*)

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi fondamentali:

- introduzione generale che indica che la guida per gli operatori sanitari contiene informazioni importanti che sono utili nel confronto con i pazienti quando viene prescritto filgotinib. Inoltre, la guida illustra le misure che possono essere adottate per ridurre il rischio a carico del paziente riguardo ai principali aspetti della sicurezza di filgotinib
- frasi per gli operatori sanitari per informare i pazienti dell'importanza della PAC
- rischio di infezioni gravi e opportunistiche, incluse tubercolosi (TB) ed herpes zoster
 - informazioni sul rischio di infezioni durante il trattamento con filgotinib
 - dettagli sulla gestione del rischio d'infezione e misure cliniche suggerite, ossia quali controindicazioni devono essere considerate prima di iniziare il trattamento con filgotinib, lo screening per la TB, l'herpes zoster e l'epatite virale e cosa fare in caso d'infezione
 - informazioni sulla necessità di evitare la somministrazione di vaccini vivi attenuati immediatamente prima o durante il trattamento con filgotinib
 - informazioni adeguate sulla necessità, per il paziente, di rivolgersi urgentemente a un medico se sviluppa segni indicativi di un'infezione
- rischio di embriofetalità e teratogenicità
 - informazioni sul rischio di teratogenicità con il trattamento con filgotinib
 - dettagli sulle misure necessarie per minimizzare il rischio di esposizione durante la gravidanza per le donne in età fertile in base alle seguenti informazioni: filgotinib è controindicato durante la gravidanza; le donne in età fertile devono essere invitate a utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 1 settimana dall'interruzione del trattamento con filgotinib; le pazienti devono avvisare immediatamente il medico se sospettano di essere incinte o se la gravidanza è confermata; gli operatori sanitari devono discutere attivamente con le pazienti in merito alla pianificazione di un'eventuale gravidanza attuale o futura
 - frasi per avvisare le pazienti che allattano o che intendono allattare che non devono usare filgotinib
- rischio di tromboembolia venosa
 - guida all'uso di filgotinib nei pazienti con fattori di rischio per la tromboembolia venosa
 - informazioni sul rischio di tromboembolia venosa con il trattamento con filgotinib
 - dettagli sulla gestione del rischio di tromboembolia venosa e misure cliniche suggerite, ossia l'interruzione del trattamento con filgotinib in caso di insorgenza delle caratteristiche cliniche della tromboembolia venosa e la rivalutazione periodica del rischio dei pazienti per la tromboembolia venosa
- suggerimenti relativi all'indicazione e alla posologia forniti per ribadire in quali soggetti deve essere usato filgotinib
- rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)
 - guida all'uso di filgotinib nei pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari maggiori
 - informazioni sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori con il trattamento con filgotinib
 - nei pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari maggiori, filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati, con esempi dei soggetti che possono essere ad alto rischio
 - informazioni sul rischio di aumento dei parametri lipidici, inclusi aumenti dose-dipendenti del colesterolo totale e della lipoproteina ad alta densità

- rischio di neoplasie maligne (incluso tumore della pelle non melanoma (NMSC))
 - nei pazienti ad alto rischio di neoplasia maligna, filgotinib deve essere usato solo se non sono disponibili trattamenti alternativi appropriati, con esempi dei soggetti che possono essere ad alto rischio
 - promemoria sulla necessità di sottoporre i pazienti a una valutazione periodica della cute
- prescrizione nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni)
 - informazioni sul trattamento con filgotinib nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni
 - linee guida sulla dose di filgotinib da usare nei pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 65 anni
 - frasi per ribadire i rischi in questi pazienti
- istruzioni sull'accesso alle informazioni per gli operatori sanitari in formato digitale
- Istruzioni sulla segnalazione degli eventi avversi

Il pacchetto delle informazioni per il paziente deve contenere:

- Foglio illustrativo
- Scheda di allerta per il paziente (*Patient Alert Card, PAC*)

La scheda di allerta per il paziente deve contenere le seguenti informazioni fondamentali:

- informazioni di contatto del medico che ha prescritto filgotinib
- avviso riguardo alla necessità di portare sempre con sé la scheda di allerta per il paziente e di mostrarla agli operatori sanitari che prestano assistenza (ad es. i medici che non hanno prescritto filgotinib, il personale di pronto soccorso ecc.)
- informazioni riguardo ai segni e sintomi della trombosi venosa profonda o dell'embolia polmonare che il paziente deve conoscere per poter richiedere assistenza
- informazioni riguardo ai segni e sintomi di infezioni gravi e opportunistiche, incluso l'herpes zoster, che il paziente deve conoscere per poter richiedere assistenza
 - avviso per il paziente e gli operatori sanitari del rischio di immunizzazione con vaccini vivi durante il trattamento con filgotinib
- informazioni su gravidanza, contraccuzione e allattamento
 - messaggio chiaro che filgotinib non deve essere usato in gravidanza
 - indicazione ai pazienti di usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di filgotinib e per almeno 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento
 - avviso che filgotinib non deve essere usato durante l'allattamento
- informazioni sul monitoraggio dei livelli di colesterolo durante il trattamento
- rischio di malattia cardiaca:
 - descrizione dei segni/sintomi di malattia cardiaca di cui il paziente deve essere a conoscenza in modo che possa rivolgersi all'operatore sanitario
- promemoria del rischio di tumore. Per quanto riguarda il tumore della pelle, promemoria in merito alla necessità di informare il medico se si nota una neoformazione sulla cute.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLE COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film
filgotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di filgotinib (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non dividere, frantumare o masticare la compressa.

Codice QR da includere

www.jyseleca.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **Tenere il flacone ben chiuso.**

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1480/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/20/1480/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jyseleca 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE DELLE COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film
filgotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di filgotinib (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **Tenere il flacone ben chiuso.**

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1480/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/20/1480/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DELLE COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 200 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film
filgotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di filgotinib (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non dividere, frantumare o masticare la compressa.

Codice QR da includere

www.jyseleca.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **Tenere il flacone ben chiuso.**

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1480/003 30 compresse rivestite con film
EU/1/20/1480/004 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jyseleca 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE DELLE COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 200 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film
filgotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di filgotinib (come maleato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **Tenere il flacone ben chiuso.**

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1480/003 30 compresse rivestite con film
EU/1/20/1480/004 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Jyseleca 100 mg compresse rivestite con film Jyseleca 200 mg compresse rivestite con film filgotinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Jyseleca e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jyseleca
3. Come prendere Jyseleca
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jyseleca
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Jyseleca e a cosa serve

Jyseleca contiene il principio attivo filgotinib. Appartiene a un gruppo di medicinali noti come inibitori delle Janus chinasi, che aiutano a ridurre l'infiammazione.

Artrite reumatoide

Jyseleca è usato per il trattamento di adulti con artrite reumatoide, una malattia infiammatoria delle articolazioni. Può essere usato se la terapia precedente non è stata abbastanza efficace o non è stata tollerata. Jyseleca può essere usato da solo o assieme a un altro medicinale per l'artrite, metotrexato.

Jyseleca riduce l'infiammazione nel corpo. Contribuisce a ridurre dolore, stanchezza, rigidità e gonfiore delle articolazioni, e riduce il danno alle ossa e alla cartilagine nelle articolazioni. Questi effetti possono aiutarla a svolgere le normali attività quotidiane e a migliorare la sua qualità di vita.

Colite ulcerosa

Jyseleca è usato per il trattamento di adulti con colite ulcerosa, una malattia infiammatoria dell'intestino. Può essere usato se non ha avuto una risposta soddisfacente o non ha tollerato la terapia precedente. Aiuta a ridurre i segni e sintomi della colite ulcerosa e la necessità di steroidi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Jyseleca

Non prenda Jyseleca

- **se è allergico a filgotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);**
- **se ha tubercolosi (TB) attiva.**
- **se ha un'infezione grave attiva** (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").
- **se è in gravidanza** o sospetta una gravidanza.

➔ Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, **non prenda Jyseleca e informi immediatamente il medico.**

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Jyseleca:

- **se ha un'infezione** o se contrae spesso infezioni. Informi il medico se manifesta sintomi come febbre, ferite, maggiore stanchezza rispetto al solito o problemi ai denti poiché questi possono essere segni di infezione. Jyseleca può ridurre la capacità del suo organismo di combattere le infezioni e può peggiorare un'infezione esistente o aumentare la possibilità che lei contragga una nuova infezione. Se ha il diabete o un'età pari o superiore a 65 anni, potrebbe avere maggiore possibilità di contrarre infezioni;
- **se ha mai avuto la tubercolosi (TB)** o se è entrato in contatto con una persona affetta da TB. Potrebbe dover effettuare dei test per la tubercolosi prima e durante il trattamento con Jyseleca;
- **se in passato ha avuto un'infezione da herpes zoster (fuoco di S. Antonio)**, in quanto Jyseleca potrebbe causarne la ricomparsa. Informi il medico se compaiono eruzioni cutanee dolorose con vesciche durante il trattamento con Jyseleca in quanto possono essere un segno di herpes zoster;
- **se ha mai avuto l'epatite B o C;**
- **se ha o ha avuto un cancro, se fuma o ha fumato in passato**, in quanto il medico discuterà con lei se Jyseleca è una terapia adatta nel suo caso;
- **sono stati osservati casi di tumore della pelle non melanoma nei pazienti trattati con Jyseleca.** Il medico potrebbe raccomandarle di eseguire esami della cute regolari durante l'assunzione di Jyseleca. Se compaiono nuove lesioni sulla pelle durante o dopo la terapia o se cambia l'aspetto delle lesioni esistenti, informi il medico;
- **se ha recentemente ricevuto un vaccino** o ha in programma di riceverlo. Alcuni tipi di vaccini (i vaccini vivi) non sono raccomandati durante l'utilizzo di Jyseleca. Si rivolga al medico o al farmacista prima di iniziare a prendere Jyseleca. Il medico o il farmacista si assicureranno che lei abbia ricevuto tutte le vaccinazioni;
- **se ha o ha avuto problemi al cuore**, in quanto il medico discuterà con lei se Jyseleca è una terapia adatta nel suo caso;
- **se in precedenza ha avuto coaguli di sangue** nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare) o se presenta un rischio aumentato di sviluppare coaguli di questo tipo (ad esempio: se di recente si è sottoposto a un intervento di chirurgia maggiore, se usa contraccettivi ormonali/una terapia ormonale sostitutiva, se a lei o ai suoi parenti stretti viene diagnosticato un difetto della coagulazione). Il medico discuterà con lei se Jyseleca è una terapia adatta nel suo caso. Informi il medico se manifesta respiro affannoso o respirazione difficoltosa improvvisi, dolore toracico o dorsale alto, gonfiore della gamba o del braccio, dolore o dolorabilità alla gamba, oppure arrossamento o alterazione del colore della gamba o del braccio poiché questi possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene.

Anziani

I pazienti di età pari o superiore a 65 anni possono presentare un rischio aumentato di infezioni, attacco cardiaco e alcuni tipi di cancro. Il medico potrebbe stabilire che Jyseleca non è adatto per lei.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Jyseleca

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare se utilizza medicinali che agiscono sul sistema immunitario (come ciclosporina o tacrolimus).

È inoltre molto importante che consulti il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, malattia coronarica o ipertensione (come diltiazem o carvedilolo)
- il medicinale fenofibrato (usato per il trattamento del colesterolo alto)

Gravidanza, contraccezione e allattamento

Gravidanza

Jyseleca non deve essere usato durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, non prenda questo medicinale. Chieda consiglio al medico.

Contraccezione

Non inizi una gravidanza durante il trattamento con Jyseleca. Deve utilizzare un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con Jyseleca e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di Jyseleca. Se rimane incinta durante il trattamento con Jyseleca, interrompa l'assunzione delle compresse e informi immediatamente il medico.

Allattamento

Non allatti durante l'assunzione di Jyseleca. Non è noto se il principio attivo passi nel latte materno umano.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Jyseleca può causare capogiro e vertigine. Se avverte capogiro quando prende Jyseleca, non guidi veicoli e non utilizzi utensili o macchinari.

Jyseleca contiene lattosio

Ogni compressa rivestita con film di Jyseleca da 100 mg contiene 76 mg di lattosio e ogni compressa rivestita con film di Jyseleca da 200 mg contiene 152 mg di lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Jyseleca

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 200 mg o 100 mg una volta al giorno.

Se ha un'età pari o superiore a 65 anni e ha l'artrite reumatoide o se ha problemi ai reni, il medico può raccomandarle una dose di una compressa da 100 mg al giorno. Jyseleca non è raccomandato per lei se ha più di 75 anni e ha la colite ulcerosa. Informi il medico se ha gravi problemi al fegato, poiché Jyseleca non è raccomandato per lei.

Deglutisca la compressa con un bicchiere d'acqua. Non divida, frantumi o mastichi la compressa prima di degluttirla poiché questo può modificare la quantità di medicinale che assume. Può prendere Jyseleca con cibo o tra i pasti. Non ingerisca l'essiccante.

Prenda Jyseleca ogni giorno alla stessa ora. Questo la aiuterà a ricordarsi di assumere le compresse.

Il medico può interrompere temporaneamente o definitivamente il trattamento se le sue analisi del sangue mostrano un basso numero di globuli bianchi o rossi.

Se prende più Jyseleca di quanto deve

Se prende più compresse di quanto deve, informi immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Jyseleca

- Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda.
- Se è trascorso un giorno intero (24 ore) senza che lei abbia assunto una dose, salti la dose dimenticata e prenda una dose singola al solito orario.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Jyseleca

Se interrompe il trattamento con Jyseleca, informi immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga immediatamente al medico o chieda assistenza medica se sviluppa segni di infezione grave, compresi:

- febbre e sintomi di infezione delle vie urinarie (minzione più frequente del solito, dolore o fastidio durante la minzione o dolore alla schiena). Le infezioni delle vie urinarie sono comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) e in alcuni casi possono essere gravi;
- infezione ai polmoni (polmonite): i sintomi possono includere tosse persistente, febbre, respiro affannoso e stanchezza. Questo effetto non è comune (può interessare fino a 1 persona su 100);
- fuoco di S. Antonio (herpes zoster): i sintomi possono includere un'eruzione cutanea dolorosa con vesciche. Questo effetto non è comune (può interessare fino a 1 persona su 100);
- infezione del sangue (sepsi): non comune (può interessare fino a 1 persona su 100).

Altri effetti indesiderati

Si rivolga al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni di naso e gola
- capogiro
- sensazione di star male (nausea)

Le analisi del sangue possono mostrare:

- un basso numero di globuli bianchi (linfociti)
- un ridotto livello di fosfato nel sangue

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- sensazione di capogiro (vertigine)

Le analisi del sangue possono mostrare:

- un basso numero di globuli bianchi (neutrofili)
- un aumento di un enzima dei muscoli chiamato creatinfosfochinasi
- un aumento del livello dei grassi nel sangue (colesterolo).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema**

nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Jyseleca

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso. Non usi questo medicinale se nota che il sigillo sull'apertura del flacone è rotto o assente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Jyseleca

- Il principio attivo è filgotinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 o 200 mg di filgotinib (come filgotinib maleato).
- Gli altri componenti sono:
nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, silice colloidale, acido fumarico, magnesio stearato
rivestimento con film: polivinile alcool, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172)

Descrizione dell'aspetto di Jyseleca e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Jyseleca da 100 mg sono di colore beige, di dimensioni 12 mm × 7 mm, a forma di capsula, con impresso "G" su un lato e "100" sull'altro lato.

Le compresse rivestite con film di Jyseleca da 200 mg sono di colore beige, di dimensioni 17 mm × 8 mm, a forma di capsula, con impresso "G" su un lato e "200" sull'altro lato.

Le compresse di Jyseleca da 100 mg e 200 mg sono disponibili in flaconi da 30 compresse e in confezioni da 3 flaconi, ognuno contenente 30 compresse. Ciascun flacone contiene un gel essiccante di silice, che deve rimanere nel flacone per proteggere le compresse. Il gel essiccante di silice è contenuto in una bustina o in un contenitore separato e non deve essere ingerito.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia

Produttore

Alfasigma S.p.A.
Via Enrico Fermi, 1
65020 Alanno (PE)
Italia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Codice QR da includere

www.jyseleca.eu